专论 Perspectives

抗新型冠状病毒肺炎口服药 S-217622 合成路线综述

陈港生[1,2]，郭 珩[2]，张福利[2*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：由日本盐野义株式会社开发的抗新型冠状病毒肺炎口服药物 3CL 蛋白酶抑制药 S-217622 的Ⅱ期临床数据显示，其耐受性良好，对奥密克戎毒株有效，目前正处于Ⅲ期临床试验阶段。该文总结了 S-217622 的合成路线，按照逆合成分析法将其分成 4 个片段，对各片段及 S-217622 的合成路线进行了综述与分析。

关键词：抗新型冠状病毒肺炎药物；2019 新型冠状病毒；S-217622；口服给药；合成路线；综述

中图分类号：R978.7；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255 (2022) 06-0763-12

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.001

Review of Synthetic Routes of an Oral Anti-COVID-19 Drug S-217622

CHEN Gangsheng[1,2], GUO Heng[2], ZHANG Fuli[2*]

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620;*
2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: The oral anti-COVID-19 agent, S-217622, developed by Shionogi & Co., Ltd., was proved to be well tolerated and effective for Omicron variant in phase Ⅱ clinical trial. And a phase Ⅲ clinical trial is currently underway. The synthesis of S-217622 consists of four fragments according to the retrosynthetic analysis method and the synthetic routes of each fragment and S-217622 are summarized in this paper.

Key Words: anti-COVID-19 drug; SARS-CoV-2; S-217622; oral delivery; synthetic route; review



【专家介绍】张福利，博士生导师，上海医药工业研究院制药工艺优化与产业化工程研究中心主任，国务院特殊津贴专家。复旦大学、上海交通大学和浙江工业大学兼职教授。《中国医药工业杂志》《药学进展》《世界临床药物》《中国药物化学杂志》等杂志编委，《中国现代应用药学》副主编。主要从事药物重大品种工艺研究和新产品开发研究。发表论文 66 篇，申请发明专利141件，授权 72 件，获新药证书4本，系列产品实现产业化，取得良好经济效益和社会效益。荣获 2017 年度国家科技进步二等奖，2016 年度山东省科技进步二等奖。上海市领军人才、上海市优秀学科带头人、山东省泰山产业领军人才。获得上海市五一劳动奖章、中央企业劳动模范等荣誉称号。

冠状病毒是一种正链 RNA 病毒[1]，属冠状病毒科，在哺乳动物和鸟类中广泛分布，能够造成宿主的呼吸道感染[2—3]。可以感染人类的冠状病毒于 20 世纪 60 年代被发现[4—5]，但由于感染后只造成普通感冒，被认为是相对无害的病毒[6—7]；而严重急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）冠状病毒、中东呼吸综合征（Middle East respiratory syndrome，MERS）冠状病毒以及 2019 新型冠状病毒（SARS-CoV-2）的出现改变了这种看法[8—10]。由 SARS-CoV-2 所导致的新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019，COVID-19）疫情是 20 世纪以来最严重的公共卫生危机[11]，据世界卫生组织官网最新数据显示，截至 2022 年 5 月 23 日，全球累计 COVID-19 病例 5.23 亿例，累计死亡病例超过 628 万例（https://www.who.int/）。自 COVID-19 出现以来，研究人员一直在积极寻找治疗 COVID-19 的方法，注射疫苗大大降低了重症患者比例，无症状、轻度症状以及中度症状患者比例升高，这虽然是个可喜的现象，但这些非重症患者仍需要接受药物治疗以降低体内的病毒含量，另外也需要可简单口服的药物配合非重症患者居家治疗 COVID-19，以战胜疫情[12]。

经过研发人员的不懈努力，第一款上市的口服药莫努匹韦（molnupiravir）于 2021 年 11 月 4 日在英国获批用于治疗 COVID-19，2021 年 12 月 23 日在美国获得 FDA 紧急使用授权用于治疗中度、轻度症状的 COVID-19 患者[13]。第二款上市的口服药帕罗韦德（Paxlovid）于 2021 年 12 月 22 日在美国获得 FDA 紧急使用授权用于治疗非住院的中度、轻度症状的 COVID-19 患者[14—15]。

日本盐野义株式会社与北海道大学共同研制的 3CLpro 酶抑制剂 S-217622（**1**，图 1）于 2022 年 2 月 25 日向日本厚生劳动省正式递交了在日本国内适用有条件批准制度的制造销售申请。根据盐野义官网（https://www.shionogi.com）数据显示，在Ⅱa 期临床试验中，服用 **1** 的中度、轻度症状患者在第 6 天核酸结果全部为阴性；在Ⅱb 期临床试验中，**1** 对奥密克戎毒株的 EC_{50} 为 0.29 μmol/L，在 **1** 服用 4 d 后核酸阳性患者比例降低至 10%以下。目前盐野义公司正在进行 **1** 的Ⅲ期临床试验，预计于 2022 年冬季上市。本研究总结了 **1** 的主要合成路线，便于专业人士对 **1** 深入研究。

1 的化学名为（*E*）-6-[（6- 氯 -2- 甲基 -2*H*- 吲唑 -5- 基）亚氨基]-3-[（1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）甲基]-1-（2,4,5- 三氟苄基）-1,3,5- 三嗪烷 -2,4- 二酮，根据逆合成分析法，可将 **1** 分成 4 个片段（图 1），分别为三嗪类片段 A、取代苯环片段 B、三唑类片段 C、吲唑类片段 D。

1　片段 A 的合成

以商业可得的硫脲（**A-1**）作起始物料，与溴乙烷反应得到 **A-2**，再与叔丁基异氰酸酯和羰基咪唑（CDI）缩合成环得到片段 A（图 2）[16—17]。该合成路线较短（2 步），使用商业可得的 **A-1** 以及溴乙烷作为起始原料且反应条件温和，但第 2 步收率仅 50%，有待进一步优化。

2　片段 B 的合成

根据逆合成分析，片段 B，即 2,4,5- 三氟苄基溴可由 2,4,5- 三氟苯甲酸（**B-1**）或者 2,4,5- 三氟苯甲醛（**B-3**）还原成 2,4,5- 三氟苯甲醇（**B-2**），再与 *N*- 溴代琥珀酰亚胺（NBS）发生溴代反应得到（图 3）[18—19]。虽然由 **B-1** 或 **B-3** 还原至 **B-2** 时二者的收率基本相当，但是 **B-1** 相较于 **B-3** 更易得；此外 NBS 溴代收率仅 56%，有待进一步优化。

2.1　2,4,5- 三氟苯甲酸（**B-1**）的合成

B-1 按照起始原料分类共有 6 条合成路线，其中路线①～④的起始物料都为 **B-4**。**B-4** 包括其涉及的中间体都是重要的医药中间体，可合成抗菌类药物如氟罗沙星、培氟沙星、环丙沙星、诺氟沙星等[20]，其合成路线如图 4 所示。

2.1.1　路线①

B-4 在硫酸作用下与硝酸发生硝化反应得到

收稿日期：2022-03-02

作者简介：陈港生（1997—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺。

通信作者：张福利（1968—），男，研究员，博士生导师，从事药物合成工艺研究与开发。

E-mail：zhangfulisipi@126.com

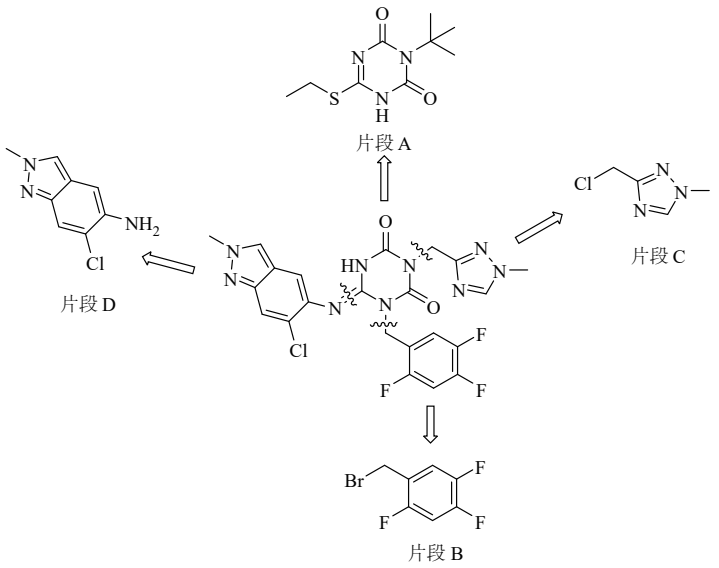


图 1　1 的逆合成分析

Fig.1　Retrosynthetic Analysis of **1**

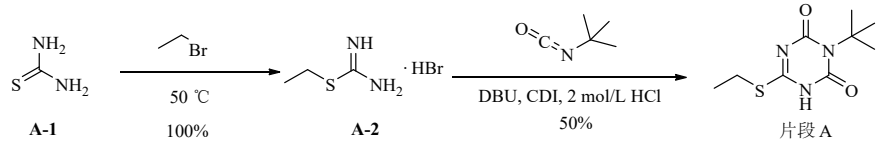


图 2　片段 A 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of Fragment A

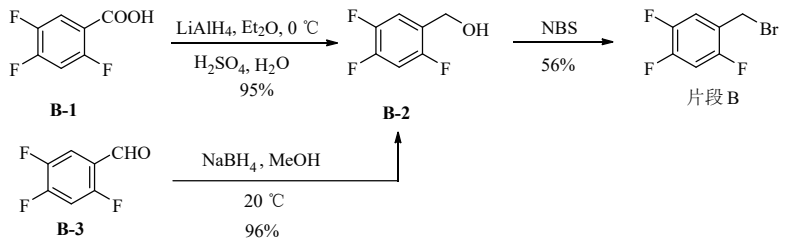


图 3　片段 B 的合成路线

Fig.3　Synthetic Routes of Fragment B

B-5，与氟化钾发生氟化反应得到 **B-6**、还原硝基得到 **B-7**，再与亚硝基硫酸发生重氮化反应得到 **B-8**，与次亚磷酸钠反应得到 **B-9**，在氯化亚锡作用下发生溴代反应得到 **B-10**，最后与格氏试剂、二氧化碳反应得到 **B-1**[21—22]，合成路线见图 5。该路线共有 7 步反应，前 6 步总收率为 70.3%，最后一步反应收率在文献中没有给出。该路线步骤较长，其中重氮化反应具有一定的安全隐患。

2.1.2　路线②

B-4 在氯化铝作用下与乙酰氯反应得到 **B-11**，在次氯酸钠作用下氧化得到 **B-12**，再与氯化亚砜酰氯化得到 **B-13**，然后与氨水反应得到 **B-14**，经氟

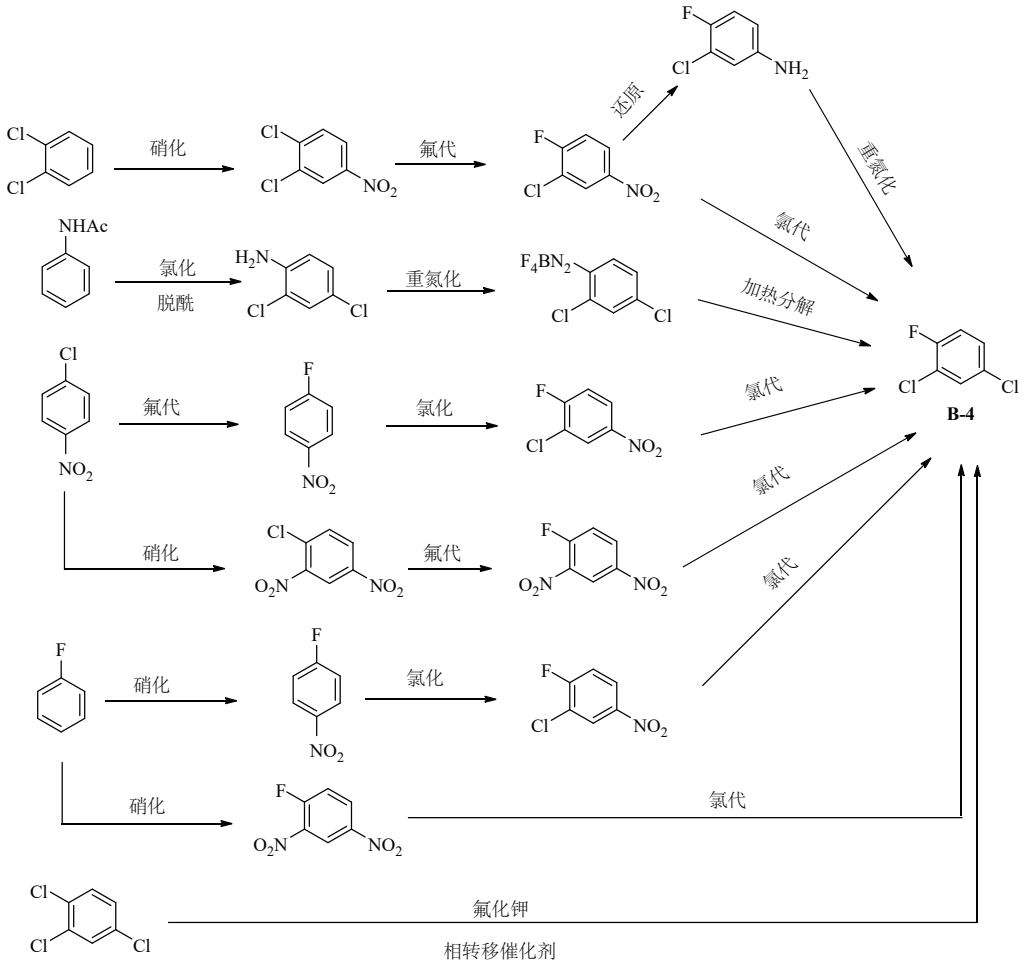


图 4　B-4 的合成路线

Fig.　Synthetic Routes of **B-4**

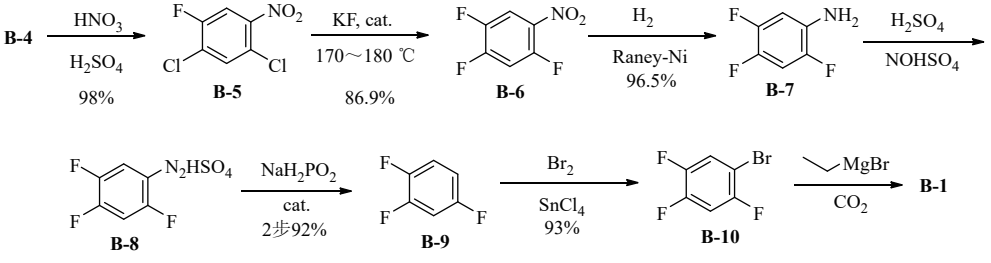


图 5　B-1 的合成路线①

Fig.5　The First Synthetic Route of **B-1**

化钾氟化得到 **B-15**，最后水解得到 **B-1**[23—24]，合成路线见图 6。该路线共有 6 步反应，总收率为 36.9%，不足之处在于由于采用“羧基 - 氰基 - 羧基”的合成策略，路线较长且操作烦琐，不适合工业化放大生产。

2.1.3　路线③

B-4 在氯化铝作用下与乙酰氯反应得到 **B-11**，随后在相转移催化剂（PTC）作用下与氟化钾反

应得到 **B-16**，最后在次氯酸钠作用下氧化得到 **B-1**[23,25]，合成路线见图 7。该路线共有 3 步反应，总收率为 57.6%，与路线②的不同之处在于使用了 PTC，可以在乙酰基存在的情况下完成氟代，操作简单高效，适合工业化放大生产。

2.1.4 路线④

B-4 与液溴在 50 ℃发生溴代反应得到 **B-17**，然后在 120 ℃与氰化亚铜得到 **B-14**，经氟化钾氟化得到 **B-15**，最后水解得到 **B-1**[24,26]，合成路线见图 8。该路线共有 4 步反应，总收率为 35.9%，不足之处在于使用了剧毒试剂氰化亚铜。

2.1.5 路线⑤

N- 苯基四氯邻苯二甲酰亚胺（**B-18**）与氟化钾发生氟化反应生成 **B-19**，在碱性环境下使用锌粉脱氟得到 **B-20**，然后在硫酸溶液中水解生成 **B-21**，最后在水体系中于 140 ℃加压脱羧得到 **B-1**[27]，合成路线见图 9。该路线共有 4 步反应，总收率为 67.6%，最后一步脱羧需要在加压条件下进行，需要使用耐压设备。

2.1.6 路线⑥

四氯邻苯二甲酸酐（**B-22**）在锌粉作用下脱氯、水解得到 **B-23**，再与甲胺水溶液反应成环得到 **B-24**，与氟化钾反应得到 **B-25**，然后在硫酸中水解得到 **B-21**，最后加压脱羧得到 **B-1**[28]，合成路线见图 10。该路线共有 5 步反应，前 3 步反应收率文献未给出，后 2 步反应收率为 80%，与路线⑤一样，需要使用耐压设备。

2.2 2,4,5- 三氟苯甲醛（**B-3**）的合成

2,4- 二氯 -5- 甲基苯胺（**B-26**）在 130 ～ 140 ℃与氟化氢发生氟化反应得到 **B-27**，在 110 ～ 160 ℃与氯气反应得到 **B-28**，在 95%硫酸作用下水解得到 **B-29**，最后在四苯基溴化磷作用下升温至 190 ℃与氟化钾发生氟化反应得到 **B-3**[29—30]，合成路线见图 11。该路线共有 4 步反应，总收率为 38.6%，用

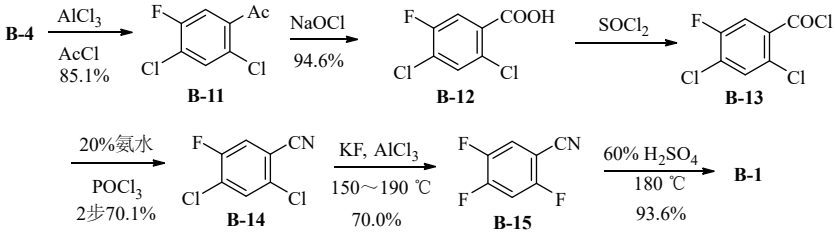


图 6 B-1 的合成路线②

Fig.6 The Second Synthetic Route of **B-1**

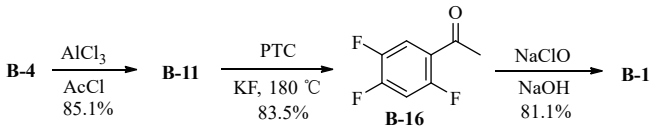


图 7 B-1 的合成路线③

Fig.7 The Third Synthetic Route of **B-1**

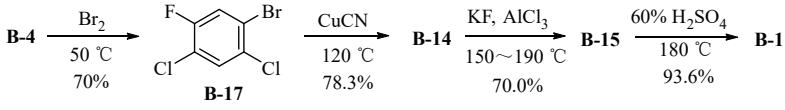


图 8 B-1 的合成路线④

Fig.8 The Fourth Synthetic Route of **B-1**

到的氟化氢和氯气腐蚀性很强，对设备要求较高。

3　片段 C 的合成

根据逆合成分析，3-（氯甲基）-1- 甲基 -1*H*-1,2,4- 三唑，即片段 C，可由 1,2,4- 三唑 -3- 羧酸甲酯（**C-1**）在碘甲烷作用下进行 *N*- 甲基化得到 **C-2**，经四氢铝锂还原得到 **C-3**，再经氯化亚砜氯代得到片段 C[31]，其合成路线如图 12 所示。不足之处在于首步甲基化反应会产生异构体杂质，且第 2 步还原酯基采用易燃的氢化铝锂，有一定的安全隐患。

按照不同的起始原料分类，**C-1** 共有 9 条合成

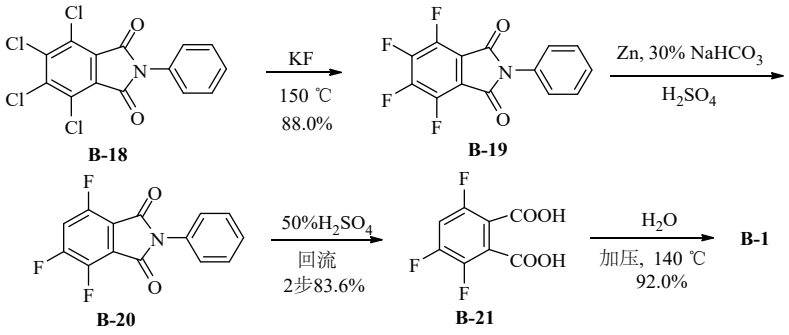


图 9　B-1 的合成路线⑤

Fig.9　The Fifth Synthetic Route of **B-1**

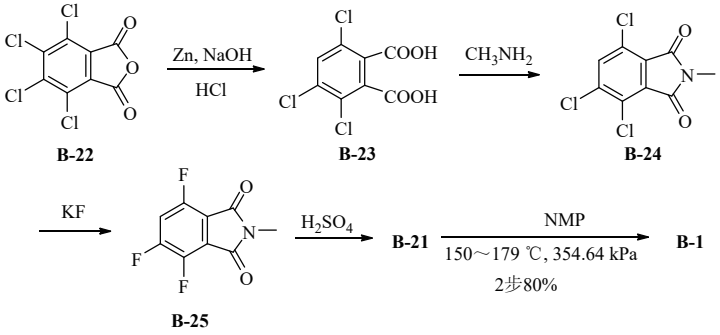


图 10　B-1 的合成路线⑥

Fig.10　The Sixth Synthetic Route of **B-1**

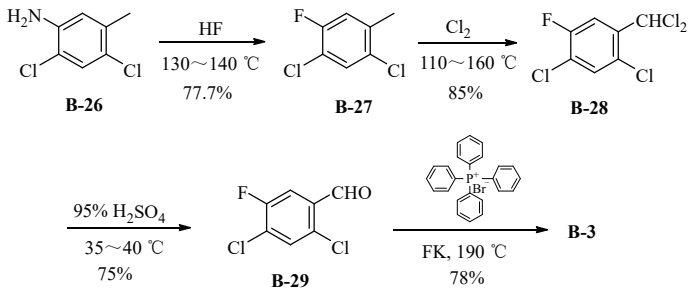


图 11　B-3 的合成路线

Fig.11　The Synthetic Route of **B-3**

路线，详述如下。

3.1 路线①

氨基硫脲（**C-4**）与乙酰氯反应得到 **C-5**，在甲醇钠作用下关环得到 **C-6**，硝酸作用下脱除巯基得到 **C-7**，随后在高锰酸钾作用下氧化得到 **C-8**，最后与甲醇发生酯化反应得到 **C-1**[32—33]，合成路线见图 13。该路线共有 5 步反应，总收率为 48.3%，不足之处在于第 4 步由甲基氧化成羧基的收率较低。

3.2 路线②

C-4 与草酰氯在缚酸剂作用下反应得到 **C-9**，碱性条件下关环得到 **C-10**，再经过氧化氢氧化脱除巯基得到 **C-8**，最后与甲醇发生酯化反应得到 **C-1**[33—34]，合成路线见图 14。该路线共有 4 步反应，总收率为 40.2%，用草酰氯代替乙酰氯，直接引入羧基，缩短了路线，但关环反应和脱巯基反应的收率较低。

3.3 路线③

C-4 与草酸在碱性条件下缩合并关环得到 **C-10**，然后在 50%硝酸作用下脱除巯基得到 **C-8**，最后与甲醇发生酯化反应得到 **C-1**[33,35]，合成路线见图 15。该路线共有 3 步反应，总收率为 75%，该路线在路线②基础上改进，将缩合与关环反应简化成一步，操作简单高效，适合工业化放大生产。

3.4 路线④

甲酸乙酯（**C-11**）与水合肼反应得到 **C-12**，与硫代乙酰胺在碱性条件下关环得到 **C-7**，经高锰酸钾氧化得到 **C-8**，最后与甲醇发生酯化反应得到 **C-1**[33,36]，合成路线见图 16。该路线共有 4 步反应，总收率为 42.7%，路线前 2 步需要柱色谱纯化，并要用到易制爆的水合肼，不利于工业化生产。

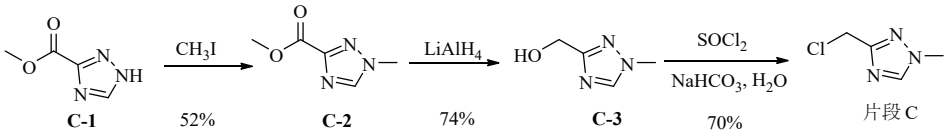


图 12 片段 C 的合成路线

Fig.12 Synthetic Route of Fragment C

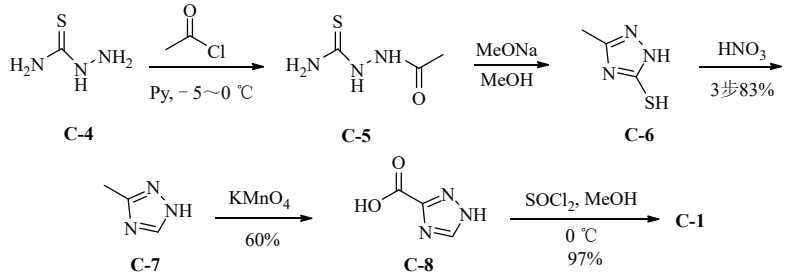


图 13 C-1 的合成路线①

Fig.13 The First Synthetic Route of **C-1**

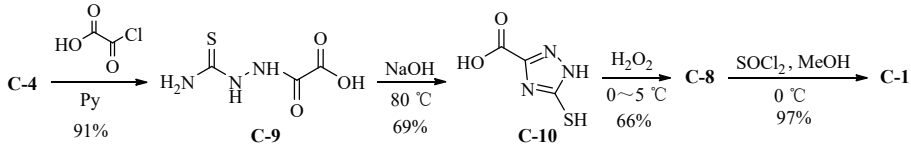


图 14 C-1 的合成路线②

Fig.14 The Second Synthetic Route of **C-1**

3.5 路线⑤

三氯乙腈（**C-13**）与甲酰肼在碳酸钾作用下得到 **C-14**，升温关环得到 **C-15**，最后在碱性条件下脱除氯甲基与甲醇酯化得到 **C-1**[37]，合成路线见图 17。该路线共有 3 步反应，总收率为 72.9%，但用到的 **C-13** 和甲酰肼价格较路线③中使用的 **C-4** 高。

3.6 路线⑥

草酸单乙酯酰肼（**C-16**）与原甲酸三甲酯反应得到 **C-17**，通氨气胺解得到 **C-18**，然后升温至 75 ～ 80 ℃关环得到 **C-19**，最后在酸性条件下脱除氨基与甲醇酯化得到 **C-1**[38]，合成路线见图 18。该路线共有 4 步反应，总收率为 83.7%，不足之处在于原料 **C-16** 不易得。

3.7 路线⑦

1*H*-1,2,4- 三唑（**C-20**）在碳酸钠作用下上苄基得到 **C-21**，再与三氯乙酰氯反应得到 **C-22**，然后脱除三氯甲基再与甲醇酯化得到 **C-23**，最后在钯炭、氢气作用下脱除苄基得到 **C-1**[39]，合成路线见

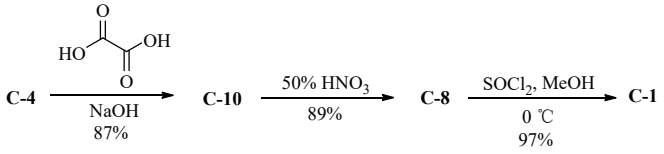


图 15　C-1 的合成路线③

Fig.15　The Third Synthetic Route of **C-1**

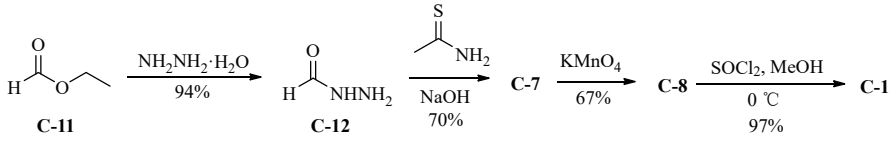


图 16　C-1 的合成路线④

Fig.16　The Fourth Synthetic Route of **C-1**

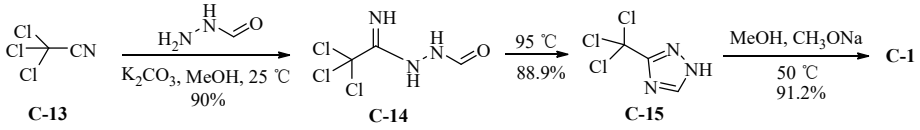


图 17　C-1 的合成路线⑤

Fig.17　The Fifth Synthetic Route of **C-1**

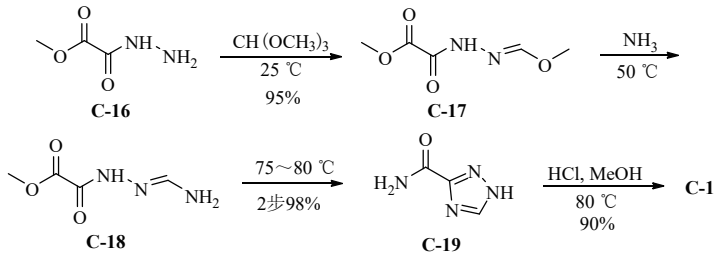


图 18　C-1 的合成路线⑥

Fig.18　The Sixth Synthetic Route of **C-1**

图 19。该路线共有 4 步反应，总收率为 45.8%，此路线采用了“保护、脱保护”步骤，原子经济性较低。

3.8 路线⑧

以草酸二甲酯（**C-24**）为起始原料与水合肼反应得到 **C-16**，随后与硫氰酸铵在回流条件下关环得到 **C-25**，再经过氧化氢氧化脱除硫基得到 **C-1**[40]，合成路线见图 20。该路线共 3 步反应，总收率为 64.1%，同样用到易制爆的水合肼。

3.9 路线⑨

以氨基胍碳酸氢盐（**C-26**）为起始原料，与草酸在碱性条件下关环得到 **C-27**，与甲醇酯化得到 **C-28**，最后在磷酸 / 硫酸氢钾作用下脱氨得到 **C-1**[41—43]，合成路线见图 21。该路线共 3 步反应，总收率为 45.7%。**C-26** 热稳定性差，在贮存和使用时有一定安全隐患。

4 片段 D 的合成

以 1- 氯 -4- 甲苯（**D-1**）起始原料，在硫酸作用下与硝酸硝化得到 **D-2**，经 Fe 还原硝基得到 **D-3**，与乙酸酐反应得到 **D-4**，硝酸硝化得到 **D-5**，氢氧化钠作用下游离得到 **D-6**，乙酸作用下与亚硝酸钠关环得到 **D-7**，碱性条件下与碘甲烷经 *N*- 甲基化得到 **D-8**，最后在铁粉作用还原硝基得到片段 D[44—46]，

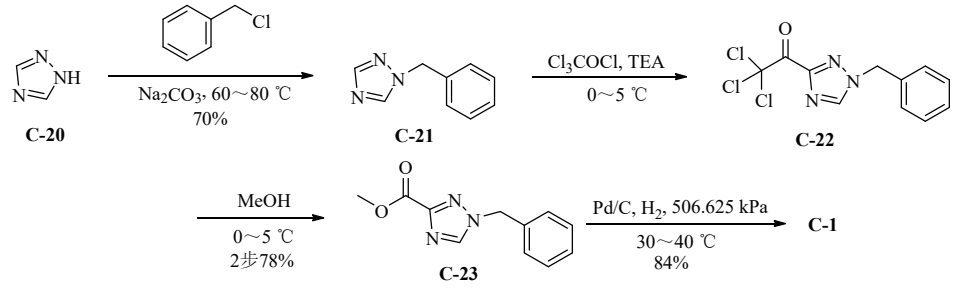


图 19 C-1 的合成路线⑦

Fig.19 The Seventh Synthetic Route of **C-1**

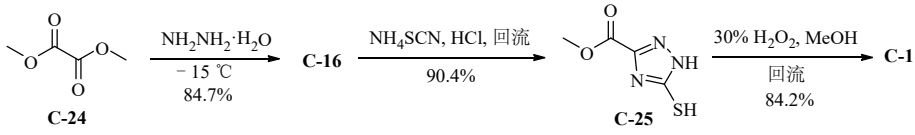


图 20 C-1 的合成路线⑧

Fig.20 The Eighth Synthetic Route of **C-1**

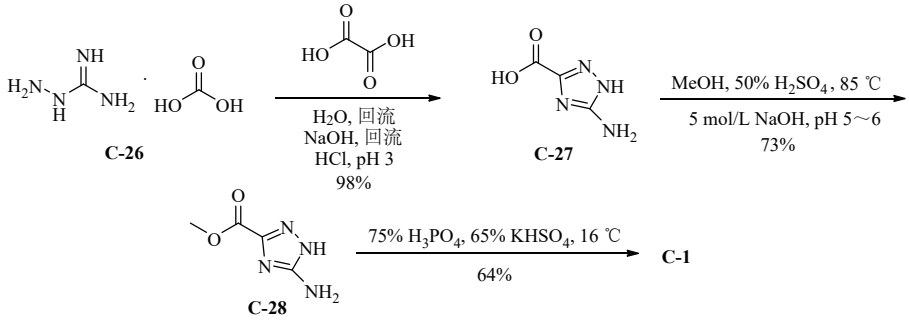


图 21 C-1 的合成路线⑨

Fig.21 The Ninth Synthetic Route of **C-1**

合成路线见图 22。该路线步骤较长（共 8 步），其中第 6 步关环反应收率较低，第 7 步甲基化反应会产生异构体杂质，总收率仅 7.6%。

5　4 个片段的拼接

三嗪类片段 A 与取代苯环片段 B 发生取代反应得到 **2**，在三氟乙酸（TFA）中脱除叔丁基得到 **3**，在碳酸钾作用下升温至 60 ℃与三唑类片段 C 发生取代反应得到 **4**，最后在双（三甲基硅基）氨基锂（LHDMS）作用下与吲唑类片段 D 反应得到 **1**[47]，合成路线见图 23。该路线是 **1** 合成的原始路线，有 3 步反应需要使用柱色谱纯化；此外第 3、4 步收率较低，有待进一步优化。

6　总结

采用逆合成分析法将 **1** 分割成 4 个片段，分别为片段 A、片段 B、片段 C、片段 D，其中片段 B 与片段 C 的合成尤为重要。对于片段 B，采用逆合成分析法推断其可由 **B-1** 以及 **B-3** 合成得到，再分别对 **B-1**、**B-3** 进行逆合成分析，有 6 条路线可以合成 **B-1**；对于片段 C，采用逆合成分析法推断其可由 **C-1** 合成得到，对 **C-1** 进行逆合成分析，有 9 条路线可合成 **C-1**。**B-1** 的合成推荐以 **B-4** 为起始原料的路线③，操作简单高效，适合工业化放大生

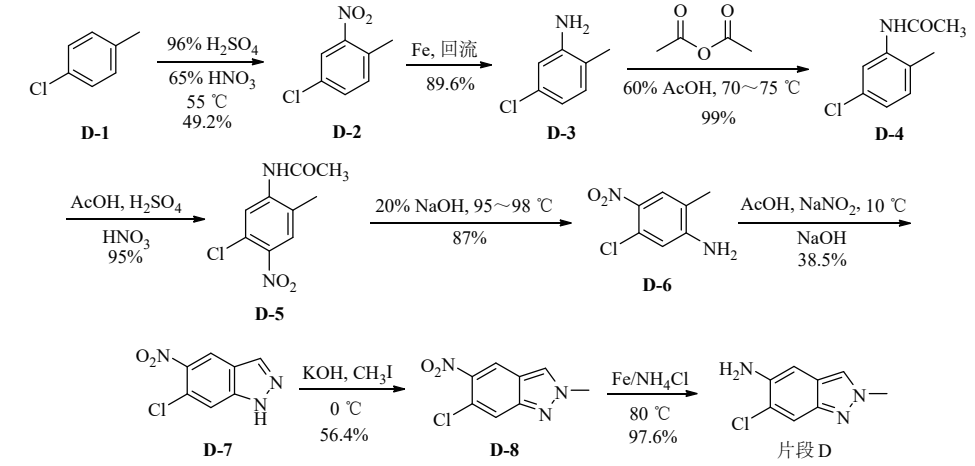


图 22　D 的合成路线

Fig.22　Synthetic Route of Fragment D

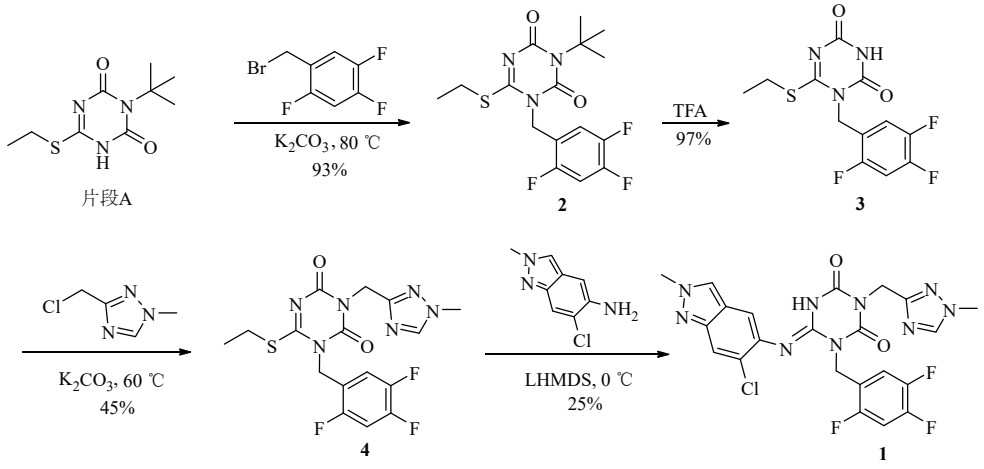


图 23　1 的合成路线

Fig.23　Synthetic Route of **1**

产。**C-1** 的合成推荐以 **C-4** 为起始原料的路线③，该路线在路线②基础上改进，将缩合与关环反应简化成一步，操作简单高效，适合工业化放大生产。

参考文献：

[1] MASTERS P S. The molecular biology of coronaviruses [J]. *Adv Virus Res*, 2006, **66**: 193-292.

[2] DE WIT E, VAN DOREMALEN N, FALZARANO D, *et al*. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, **14**(8): 523-534.

[3] GONG S R, BAO L L. The battle against SARS and MERS coronaviruses: reservoirs and animal models [J]. *Animal Model Exp Med*, 2018, **1**(2): 125-133.

[4] HAMRE D, PROCKNOW J J. A new virus isolated from the human respiratory tract [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1966, **121**(1): 190-193.

[5] MCINTOSH K, DEES J H, BECKER W B, *et al*. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1967, **57**(4): 933-940.

[6] BRADBURNE A F, BYNOE M L, TYRRELL D A. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers [J]. *Br Med J*, 1967, **3**(5568): 767-769.

[7] BRADBURNE A F, SOMERSET B A. Coronavirus antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers [J]. *J Hyg* (Lond), 1972, **70**(2): 235-244.

[8] 余 玮. “非典型肺炎”留下的“非典型”记忆[J]. 炎黄春秋, 2021, (9): 8-11.

[9] 余经裕, 朱 静. 中东呼吸综合征冠状病毒简介[J]. 生物学教学, 2015, **40**(12): 72-73.

[10] ZHU N, ZHANG D, WANG W, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(8): 727-733.

[11] LI Y D, CHI W Y, SU J H, *et al*. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19 [J]. *J Biomed Sci*, 2020, **27**(1): 104.

[12] SINGH A K, SINGH A, SINGH R, *et al*. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, **15**(6): 102329.

[13] KABINGER F, STILLER C, SCHMITZOVÁ J, *et al*. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, **28**(9): 740-746.

[14] 辛 雨. 美国批准新冠口服药紧急使用权[N]. 中国科学报, 2021-12-24(001).

[15] OWEN D R, ALLERTON C M N, ANDERSON A S, *et al*. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 [J]. *Science*, 2021, **374**(6575): 1586-1593.

[16] KAI H. Amino-triazine derivatives and pharmaceutical composition containing said derivatives: WO, 2014200078 [P]. 2014-12-18.

[17] HAN A Q, WANG E, GAUSS C, *et al*. Antiviral pyrimidines: WO, 2010118367 [P]. 2010-10-14.

[18] 朱燕云, 宋恭华, 卢 鹏. 两个 α-氨基酸类二肽肽酶Ⅳ抑制剂的合成[J]. 合成化学, 2011, **19**(4): 557-560.

[19] PARMEGGIANI F, CASAMAJO A R, COLOMBO D, *et al*. Biocatalytic retrosynthesis approaches to D-(2,4,5-trifluorophenyl) alanine, key precursor of the antidiabetic sitagliptin [J]. *Green Chem*, 2019, **21**(16): 4368-4379.

[20] 余永志, 顾海宁, 吴政杰. 一种2,4-二氯氟苯的合成方法: 中国, 109851471B [P]. 2019-06-07.

[21] 易克炎, 易 苗, 吴文良. 一种1,2,4-三氟苯的合成方法: 中国, 110498730B [P]. 2019-08-13.

[22] DENG Q, SHEN R, ZHAO Z, *et al*. The continuous flow synthesis of 2,4,5-trifluorobenzoic acid via sequential Grignard exchange and carboxylation reactions using microreactors [J]. *Chem Eng J*, 2015, **262**: 1168-1174.

[23] 钟光祥, 刘华杰, 刘 燕. 2,4-二氯-5-氟苯甲酸的合成研究[J]. 有机硅氟资讯, 2005, (3): 41-43.

[24] 张明泉, 杨郭明, 商志才, 等. 2,4,5-三氟苯甲酸的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2004, **35**(12): 10-11.

[25] 易 苗, 郭少征, 吴 然. 一种1,2,4-三氟苯的制备方法: 中国, 104844412A [P]. 2015-08-19.

[26] DIDIER W, DOMINIQUE G, ANNIE B, *et al*. 2,4-Dichloro-5-fluorobenzonitrile and methods for its preparation, its use in the preparation of 2-chloro-4,5-difluorobenzoic acid and new method of preparation of this acid: EP, 0433124A1 [P]. 1989-12-11

[27] 黄生建. 2,4,5-三氟苯甲酸的合成[J]. 浙江化工, 2013, **44**(3): 5-6.

[28] STEVEN J O, MORITZ J J. Method of making 2,4,5-trihalobenzoic acid: US, 5196590A [P]. 1993-03-23.

[29] KLAUKE E, GROHE K. 2,4-Dichloro-5-fluorobenzoyl

chloride halide and a process for its preparation: US, 4439620 [P]. 1984-05-27.

[30] ALBRECHT M. Process for preparing 4,5-difluorobenzaldehydes: EP, 0653412A1 [P]. 1995-05-17.

[31] HARIT T, BELLAOUCHI R, ROKNI Y, *et al*. Synthesis, characterization, antimicrobial activity, and docking studies of new triazolic tripodal ligands [J]. *Chem Biodivers*, 2017, **14**(12): e1700351.

[32] JONES R G, AINSWORTH C. 1,2,4-Triazole-3-alanine [J]. *J Am Chem Soc*, 1955, **77**(6): 1538-1540.

[33] JANSSEN A P A, VAN HENGST J M A, BÉQUIGNON O J M, *et al*. Structure kinetics relationships and molecular dynamics show crucial role for heterocycle leaving group in irreversible diacylglycerol lipase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(17): 7910-7922.

[34] 唐志勇, 阳学文, 张 顺. 一种1*H*-1,2,4-三氮唑-3-甲酸甲酯的制备: 中国, 103145632B [P]. 2015-07-08.

[35] 夏 然, 孙莉萍. 一种非重氮法合成1,2,4-三氮唑-3-羧酸甲酯的新方法: 中国, 105037824A [P]. 2015-11-11.

[36] KECZER S, MASJEDIZADEH M R, WU S Y, *et al*. M+4 stable isotope labeling of levovirin and M+7 and carbon-14 labeling of levovirin valinate pro-drug [J]. *J Labelled Compd Radiopharm*, 2010, **49**(14): 1223-1236.

[37] 杨西宁, 王德地, 卫 涛, 等. 一种合成1,2,4-三氮唑-3-羧酸甲酯的方法: 中国, 111808034A [P]. 2020-10-23.

[38] 谈平忠, 谈平安, 魏 巍, 等. 一种利巴韦林中间体的合成工艺及中间体: 中国, 111471027B [P]. 2021-09-28.

[39] 庄 江, 俞菊荣. 一种1,2,4-三氮唑-3-羧酸甲酯的合成方法: 中国, 1107466367A [P]. 2020-10-23.

[40] 张闰杨, 范家奎. 1*H*-1,2,4-三氮唑-3-甲酸甲酯的制备方法: 中国, 101830858B [P]. 2011-12-28.

[41] KUKULJAN L, KRANJC K. 3-(5-Amino-1,2,4-triazole)-1,2,4-oxadiazole: a new biheterocyclic scaffold for the synthesis of energetic materials [J]. *Tetrahedron Lett*, 2019, **60**(2): 207-209.

[42] 张 祺, 王霆威. 一种不敏感含能金属有机框架及其制备方法: 中国, 110408048 [P]. 2021-06-22.

[43] 彭响亮. 一种利巴韦林药物中间体1,2,4-三氮唑-3-羧酸甲酯的合成方法: 中国, 105439968A [P]. 2016-03-30.

[44] KOZIC J, NOVÁK Z, ŘÍMAL V, *et al*. Conformations, equilibrium thermodynamics and rotational barriers of secondary thiobenzanilides [J]. *Tetrahedron*, 2016, **72**(17): 2072-2083.

[45] 张治民, 刘秀民, 姚彦章, 等. 2-甲基-5-氯-1,4-对苯二胺及其制备方法和用途: 中国, 1349974A [P]. 2002-05-22.

[46] AL-AWAR R, ISAAC M, CHAU M M, *et al*. Inhibitors of the Bcl6 BTB domain protein-protein interaction and uses thereof: WO, 2019153080A1 [P]. 2019-08-15.

[47] UNOH Y, UEHARA S, NAKAHARA K, *et al*. Discovery of S-217622, a non-covalent oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19 [J]. *J Med Chem*, 2022, **65**(9): 6499-6512.